

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-335663

(43)Date of publication of application : 25.11.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/192

A61K 9/06

A61K 9/70

A61K 31/167

A61K 45/00

A61P 29/00

(21)Application number : 2002-145127

(71)Applicant : MEDOREKKUSU:KK

(22)Date of filing : 20.05.2002

(72)Inventor : HAMAMOTO HIDETOSHI
YAMAZAKI KEIKO
YOKOYAMA HIDEKI
HIRATA AKIHIKO
FUJII TAKASHI

(54) ANTIINFLAMMATORY AND ANALGESIC PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a diclofenac sodium-containing anti-inflammatory and analgesic preparation for external use solving the problem of skin irritancy, percutaneous absorbability and instability each involved in conventional diclofenac sodium-based preparations for external use.

SOLUTION: The antiinflammatory and analgesic preparation for external use contains diclofenac sodium and a local anesthetic. Because of containing the local anesthetic, this preparation can solve the problem of skin irritancy, percutaneous absorbability and instability each conventionally involved in diclofenac sodium-based preparations for external use.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

25.03.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Resolution painkilling external preparations characterized by containing diclofenac sodium and local anesthetic.

[Claim 2] Resolution painkilling external preparations according to claim 1 whose rate of the above-mentioned local anesthetic to the above-mentioned diclofenac sodium 1 mass section is 0.2 - 5 mass section.

[Claim 3] Resolution painkilling external preparations according to claim 1 or 2 whose above-mentioned local anesthetic is lidocaine.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] The non-steroid system antiphlogistic sedative drug is known as an antiphlogistic sedative drug with former comparatively few side effects. This non-steroid system antiphlogistic sedative drug has the operation which controls generation of the prostaglandin in connection with inflammation or pain by checking the cyclooxygenase which carries out the catalyst of the first reaction among the arachidonate cascades which are the metabolic fates which reinforce a pain.

[0002] However, since a prostaglandin is what demonstrates a variegated operation in in the living body while it has the operations which are not desirable, such as inflammation and pain, if generation of a prostaglandin is controlled by administration of a non-steroid system antiphlogistic sedative drug beyond the need, a critical side effect may produce it. For example, since the cyclooxygenase I-beam which is the isozyme of cyclooxygenase is related to gastric-mucosa protection or a kidney function, when this is checked by the non-steroid system antiphlogistic sedative drug, a digestive official failure and renal dysfunction may produce it.

[0003] Therefore, development as external preparations which cannot produce these side effects comparatively easily has been furthered about the non-steroid system antiphlogistic sedative drug.

[0004] By the way, also in this non-steroid system antiphlogistic sedative drug, since it has the outstanding resolution analgesic action, especially diclofenac sodium is widely used as an oral agent Sagitta agent. However, in administration by the internal use Sagitta agent, there is a possibility that a side effect which was mentioned above may arise. If it administers orally especially until it obtains effective drug concentration by the affected part when an inflammation part is a joint etc., a result by which we are always anxious about a side effect will be brought. Therefore, an appearance of diclofenac sodium external preparations which can demonstrate a resolution analgesic action in the affected part was desired, without producing a side effect.

[0005] As diclofenac sodium external preparations, although the gel ointment is already known, in order to use diclofenac sodium as external preparations, some problems exist. For example, diclofenac sodium has the problem that percutaneous absorption is bad and cannot reach easily to an inflammation part compared with drugs with comparatively high lipophilicity, such as ketoprofen which is other non-steroid system antiphlogistic sedative drugs, in spite of the outstanding resolution analgesic action. Moreover, in order to show skin irritation, when it is used as external preparations, it can fog and an itch, an exanthema, the rubor, a feeling of a stimulus, etc. may be produced. Furthermore, since the solubility to the solvent permitted on physic is low, if it is external preparations, the ease and preservation stability of pharmaceutical-preparation-izing -- a crystal deposits -- may be missing.

[0006] Devising the resolvent which is a drugs constituent as an approach of solving the problem of this percutaneous absorption and preservation stability is mentioned. For example, the gel pharmaceutical preparation and the oily ointment which used a polyethylene glycol, alcohol, etc. as resolvents are indicated by JP,59-33211,A and JP,59-76013,A, and the emulsification pharmaceutical preparation which used a fatty acid and carboxylic-acid dialkyl ester as a

resolvent is indicated by JP,64-13020,A at them. Surely, these proposals raise the solubility of diclofenac sodium, as a result raise the stability of pharmaceutical preparation. However, as for these external preparations, it has many troubles when putting in practical use that there is an inclination which induces an exanthema, discoloration, and deterioration in an administration skin side etc.

[0007] The device of the constituent of pharmaceutical preparation is performed that this skin irritation of diclofenac sodium external preparations should be controlled. as such a component -- for example, the 1 Patent Publication Heisei No. 511360 [ten to] official report -- a bivalence calcium cation -- in the 2 Patent Publication Heisei No. 513452 [ten to] official report, in the 3 Patent Publication Heisei No. 502504 [11 to] official report, bivalence aluminum or a bivalence tin cation is proposed, and the water-soluble bivalence strontium cation is proposed for organic polyamine or water-soluble amino acid with the further 4 Patent Publication Heisei No. 502505 [11 to] official report. However, about stimulative [which these constituents itself that receives to the immunocyte which exists in there / a skin cell or there / in an administration part show], reference is not made at all, but neither of the techniques is equal to practical use.

[0008]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The solution technical problem of the above situations to this invention maintaining the resolution analgesic action which diclofenac sodium demonstrates in using the general diclofenac sodium as an antiphlogistic sedative drug as external preparations, it controls the skin irritation and the percutaneous absorption is in offering stable high and external preparations further.

[0009] In order to solve this purpose, when this invention persons inquired wholeheartedly about the constituent of diclofenac sodium external preparations, they found out that stabilization of external preparations can be attained while being able to control skin irritation by making local anesthetic contain, and it could improve to the percutaneous absorption of diclofenac sodium, and completed this invention.

[0010]

[Means for Solving the Problem] Resolution painkilling external preparations of this invention are characterized by containing diclofenac sodium and local anesthetic.

[0011] As for the rate of the above-mentioned local anesthetic to the above-mentioned diclofenac sodium 1 mass section, it is desirable that it is 0.2 - 5 mass section, and lidocaine is suitable for it as the above-mentioned local anesthetic.

[0012]

[Embodiment of the Invention] The greatest features which the external preparations concerning this invention possess themselves of are in the point which can control the skin irritation which the conventional diclofenac sodium content external preparations have by making local anesthetic contain. Furthermore, the external preparations of this invention succeed in improving the instability of the external preparations considered as a reason to the low solubility of diclofenac sodium, and raising the percutaneous absorption of diclofenac sodium.

[0013] Below, the operation gestalt of this invention and its effectiveness are explained.

[0014] Although the diclofenac sodium external preparations concerning this invention are used as an antiphlogistic sedative drug, a chronic pain therapy application may be excepted. this invention persons are the range which overlaps this invention, and it is because it has applied for the external preparations for a chronic pain therapy separately.

[0015] Although especially limitation will not be carried out if conventionally used as medical-application local anesthetic, as for the "local anesthetic" used for this invention, it is desirable to be able to mention lidocaine, a tetracaine, procaine, dibucaine, benzocaine, the bupivacaine, mepivacaines, and these salts, for example, and to use it from these, choosing a kind or two sorts or more.

[0016] Moreover, as for the "local anesthetic" used, what has cation radicals, such as an amino group, is desirable. When the cation radical concerned and the carboxyl group in the structure of diclofenac sodium carry out an ion meeting, it is because it is thought that a part for each ion base is covered with a hydrophobic part, pharmacokinetics and metabolism is improved, and the effectiveness of this inventions, such as solubility, percutaneous absorption, and low skin

irritation, is demonstrated.

[0017] For example, when dissolving these local anesthetic in a solvent with diclofenac sodium, in a diclofenac sodium independent case, it comes to dissolve in the solvent which was hard to dissolve, for example, ester, and preparation of breadth and better pharmaceutical preparation of the width of face to selection of a solvent is attained. moreover, diclofenac sodium and these local anesthetic -- warming -- mixing is also oily -- a part -- it forms, and pharmaceutical preparation-ization is attained even when he has no solvent. Namely, it not only uses local anesthetic for the reduction application of skin irritation, but in this invention, it uses it as the solubilizing agent or solvent of diclofenac sodium. Furthermore, although the reason is not clear, the percutaneous absorption of diclofenac sodium is also improved by making these local anesthetic contain. Lidocaine and its salt show high effectiveness especially among these local anesthetic.

[0018] When the content rate of local anesthetic is 0.2 - 5 mass section (preferably 0.5 - 3 mass section) to the diclofenac sodium 1 mass section, especially the above-mentioned effectiveness is high.

[0019] The loadings of the diclofenac sodium blended with the external preparations of this invention have desirable 1 - 50 mass % to the whole external preparations. It is because a side effect will become strong if loadings become inadequate [an analgesic effect] for it to be under 1 mass % and exceed 50 mass %. Moreover, the loadings of the local anesthetic blended with the external preparations of this invention also have desirable 1 - 50 mass % to the whole external preparations. It is because a side effect will become strong if loadings become inadequate [an analgesic effect] for it to be under 1 mass % and exceed 50 mass %.

[0020] As a salt of the local anesthetic which can be used as an active principle of this invention For example, halide acid salts, such as a hydrofluoric-acid salt, a hydrochloride, hydrobromate, and a hydroiodic-acid salt; A nitrate, Inorganic-acid salts, such as a perchlorate, a sulfate, and phosphate; A methansulfonic acid salt, The salt of low-grade alkane sulfonic acids, such as a trifluoro methansulfonic acid salt and an ethane-sulfonic-acid salt; A benzenesulfonic acid salt, Aryl sulfonates, such as a p-toluenesulfonic-acid salt; carboxylate, such as amino acid salt; like ornithine acid chloride and glutamate and a fumaric acid, a succinic acid, a citric acid, a tartaric acid, oxalic acid, and a maleic acid, can be mentioned. A hydrochloride can be used most suitably among these.

[0021] Especially limitation will not be carried out if it is the dosage forms used as external preparations as a pharmaceutical form of the external preparations concerning this invention, although an ointment, lotions, aerosols, plaster, aqueous cataplasms, etc. can be mentioned, for example.

[0022] It responds to the external preparations of this invention at the need. An excipient (for example, cellulose [, such as a saccharide; dextrin / , such as derivative-of-starch; carmellose sodium], such as white soft sugar; water soluble polymers, such as xanthan gum etc.), a coloring agent and lubricant (for example, stearin acid metal salt; sodium lauryl sulfate like calcium stearate and magnesium stearate --) A lauryl sulfate like lauryl magnesium sulfate; The derivative of starch in the aforementioned excipient etc., Binders (for example, an aforementioned excipient, aforementioned tuna gall, etc.), an emulsifier, a thickener, a wetting agent and a stabilizer (for example, Para hydroxybenzoic-acid ester; chlorobutanol like the methylparaben and propylparaben --) An alcohols; benzalkonium chloride like benzyl alcohol and phenyl ethyl alcohol; A phenol, phenols; thimerosal; like cresol -- acetic-anhydride; -- a sorbic acid etc. can blend a preservative, solvents (for example, water, ethanol, a glycerol, etc.), a solubilizing agent, a suspending agent, buffers (for example, carmellose sodium etc.), pH regulator, etc. with the usual loadings.

[0023] Although the amount of the external preparations used concerning this invention changes with the class of content active principle, a patient's symptoms, age, etc., generally it is desirable to apply once to several times per day to an adult. Furthermore, suitably, although applied one to twice per day, the count of administration may be increased depending on a symptom.

[0024]

[Example] Next, although an example and the example of a trial are shown and this invention is

explained in more detail, these do not limit this invention at all. In addition, all the values of the loadings in this example and the example of a comparison are mass %s.

[0025] (Example 1) By the formula below preparation of an ointment, the ointment was prepared according to the usual manufacturing method.

[0026]

[Table 1]

ジクロフェナクナトリウム	5.0
リドカイン	4.0
防腐剤	適量
プラスチックベース	残量

[0027] the inside of the above-mentioned table -- first -- diclofenac sodium and lidocaine -- warming -- it mixed with antiseptics and Plastibase, after mixing and considering as oily matter.

[0028] (Example 2) By the formula below preparation of plaster, plaster was prepared according to the usual manufacturing method.

[0029]

[Table 2]

ジクロフェナクナトリウム	20.0
塩酸リドカイン	15.0
リドカイン	5.0
ミスチリン酸イソプロピル	10.0
ブチルヒドロキシトルエン	1.0
ポリブテン	5.0
脂環族飽和炭化水素樹脂	19.0
スチレン-イソブレン- スチレンブロック共重合体	25.0

[0030] The kneader was used as a mixer and heating mixing of butylhydroxytoluene, a styrene-isoprene-styrene block copolymer, alicycle group saturated hydrocarbon resin, polybutene, and the liquid paraffin was carried out at 120-160 degrees C, and what, subsequently to a salicylic-acid glycol and myristic-acid isopropyl, dissolved diclofenac sodium, lidocaine hydrochloride, and lidocaine was added, and it mixed, spread on direct polyester cloth, it cut in desired magnitude, and plaster was created.

[0031] (Example 3) By the formula below preparation of aqueosity cataplasms, aqueosity cataplasms were prepared according to the usual manufacturing method.

[0032]

[Table 3]

ジクロフェナクナトリウム	1.0
塩酸リドカイン	1.0
セバシン酸ジエチル	3.0
ポリソルベート80	0.3
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
カルメロースナトリウム	4.0
ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート	0.15
酒石酸	1.5
トリエタノールアミン	0.6
グリセリン	20.0
防腐剤	適量
精製水	適量

[0033] Diclofenac sodium and lidocaine hydrochloride were dissolved in sebacic-acid diethyl and

polysorbate 80, and it united further, adding to what kneaded other bases separately and was made into homogeneity gradually, spread on direct polyester cloth, it cut in desired magnitude, and aqueous cataplasms were created.

[0034] (Example 1 of a comparison) By the formula below preparation of an ointment, the ointment was prepared according to the usual manufacturing method.

[0035]

[Table 4]

ジクロフェナクナトリウム	5.0
ポリエチレングリコール	6.0
プラスチックベース	残量

[0036] After dissolving diclofenac sodium in a polyethylene glycol, it mixed with Plastibase and the ointment was created.

[0037] (Example 2 of a comparison) By the formula below preparation of an ointment, the ointment was prepared according to the usual manufacturing method.

[0038]

[Table 5]

ジクロフェナクナトリウム	1.0
エタノール	30.0
プロピレングリコール	10.0
カルボキシビニルポリマー 水溶液 (4%)	25.0
トリエタノールアミン	1.5
精製水	残量

[0039] It mixed with propylene glycol, a carboxyvinyl polymer water solution, and purified water 20, and triethanolamine was added further. The diclofenac sodium which dissolved in ethanol was added and it mixed with it, and purified water was added further, was stirred, and the ointment was created.

[0040] (Example 3 of a comparison) By the formula below adjustment of an ointment, the ointment was prepared according to the usual manufacturing method.

[0041]

[Table 6]

ジクロフェナクナトリウム	3.0
イソステアリン酸	6.0
アジピン酸ジイソプロピル	10.0
ヒマシ油	27.0
オクチルデシルオクチル トリグリセライド	25.0
エチルパラベン	0.1
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	7.0
POEステアリン酸	1.5
精製水	残量

[0042] diclofenac sodium -- isostearic acid and adipic-acid diisopropyl -- 70 degrees C -- warming -- having dissolved and cooling at 50 degrees C, castor oil, octyl DESHIRU octyl triglyceride, and ethylparaben were added and stirred, and the oil phase was adjusted. On the other hand, it mixed with a glycerol, dipropylene glycol, POE stearin acid, and purified water at 50 degrees C, and the aqueous phase was adjusted. Adding the aqueous phase to an oil phase gradually, it emulsified by the homomixer and the ointment was created.

[0043] (Example 1 of a trial) the pharmaceutical preparation of examples 1, 2, and 3 -5 degrees

C, 0 degree C, and 50 degrees C -- three months -- saving -- appearances, such as a crystal deposit of diclofenac sodium, -- description was investigated. About what does not change description to the first stage, it considered as O, and the result was shown in the next table.

[0044]

[Table 7]

	-5℃	0℃	50℃
実施例1	○	○	○
実施例2	○	○	○
実施例3	○	○	○

[0045] It was checked that the solubility of diclofenac sodium is improved and the examples 1, 2, and 3 which are the external preparations containing diclofenac sodium and local anesthetic serve as stable pharmaceutical preparation from the above result.

[0046] (Example 2 of a trial) Examples 1, 2, and 3 and the examples 1, 2, and 3 of a comparison were applied or stuck inside [overarm] five test subjects, and were covered with gauze, and it wiped off or exfoliated 24 hours after. Then, the skin stimulus of the spreading section or the pasting section was observed 1 hour, 24 hours, and 48 hours after. ** and those strong with a skin stimulus were judged [those without a skin stimulus] for - and those weak with a skin stimulus as +, and the result was shown in the next table.

[0047]

[Table 8]

	判定	1 時間後	2 4 時間後	4 8 時間後
実施例 1	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例 2	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例 3	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
比較例 1	-	1	4	5
	±	4	1	0
	+	0	0	0
比較例 2	-	0	4	5
	±	0	1	0
	+	5	0	0
比較例 3	-	0	0	1
	±	1	2	3
	+	4	3	1

[0048] The figure of front Naka shows the number of test subjects contained in each category.

[0049] To be the resolution painkilling external preparations which were excellent with the above result compared with the examples 1, 2, and 3 of a comparison which are the local anesthetic diclofenac sodium content external preparations which are not blended [which the examples 1, 2, and 3 which are the external preparations containing diclofenac sodium and local anesthetic do not have a skin stimulus, and were created by the Prior art] was shown clearly.

[0050]

[Effect of the Invention] The resolution painkilling external preparations of this invention can control the skin irritation which could demonstrate the property of the diclofenac sodium which is a component as it was, and diclofenac sodium external preparations had conventionally. In addition, the cutaneous-absorption nature of diclofenac sodium is also improvable, and it also

has stability.

[0051] Therefore, it supposes that the resolution painkilling external preparations of this invention are an antiphlogistic sedative drug, excels extremely, and has usefulness.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-335663

(P2003-335663A)

(43) 公開日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 31/192		A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
9/06		9/06	4 C 0 8 4
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1 4 C 2 0 6
31/167		31/167	
45/00		45/00	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-145127(P2002-145127)

(22) 出願日 平成14年 5 月20日 (2002. 5. 20)

(71) 出願人 302005628

株式会社 メドレックス

香川県東かがわ市松原1055番地

(72) 発明者 ▲濱▼本 英利

徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-24

(72) 発明者 山崎 啓子

香川県大川郡大内町町田313-31

(72) 発明者 横山 英輝

徳島県徳島市末広五丁目 1 番12- 5 -103

(74) 代理人 100067828

弁理士 小谷 悦司 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛外用剤

(57) 【要約】

【課題】従来、ジクロフェナクナトリウム外用剤が有していた皮膚刺激性、経皮吸収性および安定性という問題を解決したジクロフェナクナトリウム含有消炎鎮痛外用剤を提供する。

【解決手段】本発明の消炎鎮痛外用剤は、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有する。即ち、本発明の消炎鎮痛外用剤は、局所麻酔剤を含有せしめることによって、ジクロフェナクナトリウム外用剤が従来有していた皮膚刺激性、経皮吸収性および安定性という問題を、解決することができるものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有することを特徴とする消炎鎮痛外用剤。

【請求項2】上記ジクロフェナクナトリウム1質量部に対する上記局所麻酔剤の割合が0.2～5質量部である請求項1に記載の消炎鎮痛外用剤。

【請求項3】上記局所麻酔剤が、リドカインである請求項1または2に記載の消炎鎮痛外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】従来、比較的副作用の少ない消炎鎮痛剤として、非ステロイド系消炎鎮痛剤が知られている。この非ステロイド系消炎鎮痛剤は、痛みを増強する代謝経路であるアラキドン酸カスケードのうち最初の反応を触媒するシクロオキシゲナーゼを阻害することによって、炎症や発痛に関わるプロスタグランジンの生成を抑制する作用を有する。

【0002】ところがプロスタグランジンは、炎症や発痛といった好ましくない作用を有する一方で生体内において多彩な作用を発揮するものであるため、非ステロイド系消炎鎮痛剤の投与によりプロスタグランジンの生成を必要以上に抑制すると、重篤な副作用が生じる場合がある。例えば、シクロオキシゲナーゼのアイソザイムであるシクロオキシゲナーゼI型は、胃粘膜保護や腎機能に関係しているため、これを非ステロイド系消炎鎮痛剤により阻害すると、消化官障害や腎機能障害が生じることがある。

【0003】従って、非ステロイド系消炎鎮痛剤について、これら副作用を比較的生じ難い外用剤としての開発が進められてきた。

【0004】ところで、斯かる非ステロイド系消炎鎮痛剤の中でも、ジクロフェナクナトリウムは、特に優れた消炎鎮痛作用を有するものであることから、経口剤や座剤として広く使用されている。しかし、経口投与や座剤による投与では、上述したような副作用が生じるおそれがある。特に、炎症部位が関節等である場合、患部で有効な薬物濃度を得るまで経口投与を行なうと、常に副作用が懸念される結果となる。従って、副作用を生じることなく患部にて消炎鎮痛作用を発揮させることができる様な、ジクロフェナクナトリウム外用剤の登場が望まれていた。

【0005】ジクロフェナクナトリウム外用剤としては、既にゲル軟膏剤が知られているが、ジクロフェナクナトリウムを外用剤とするには、幾つかの問題が存在する。例えば、ジクロフェナクナトリウムは、その優れた消炎鎮痛作用に関わらず、他の非ステロイド系消炎鎮痛剤であるケトプロフェンなどの比較的脂溶性の高い薬剤と比べて経皮吸収性が悪く、炎症部位へ到達し難いという問題がある。また、皮膚刺激性を示すため、外用剤として使用すると、かぶれ、痒み、発疹、発赤、刺激感

などを生じることがある。更に、医薬上許容される溶媒に対する溶解度が低いために、外用剤とすると結晶が析出するなど製剤化の容易性や保存安定性に欠ける場合がある。

【0006】この経皮吸収性と保存安定性の問題を解決する方法としては、薬剤構成成分である溶解剤を工夫することが挙げられる。例えば、特開昭59-33211号公報および特開昭59-76013号公報には、溶解剤としてポリエチレングリコールやアルコールなどを用いたゲル製剤と油性軟膏剤が記載され、特開昭64-13020号公報には、脂肪酸とカルボン酸ジアルキルエステルを溶解剤として用いた乳化製剤が記載されている。確かにこれらの提案は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性を高め、ひいては製剤の安定性を向上させたものである。しかしながら、これら外用剤は、投与皮膚面において発疹、変色、変質を誘発する傾向があるなど、実用化の上での問題点が多い。

【0007】ジクロフェナクナトリウム外用剤の斯かる皮膚刺激性を抑制すべく、製剤の構成成分の工夫が行なわれている。そのような成分として、例えば、1)特表平10-511360号公報では、二価カルシウムカチオンが、2)特表平10-513452号公報では、有機ポリアミンや水溶性アミノ酸が、3)特表平11-502504号公報では、二価アルミニウム或いは二価すずカチオンが、更に4)特表平11-502505号公報では、水溶性二価ストロンチウムカチオンが提案されている。しかし、投与部位における皮膚細胞やそこに存在する免疫細胞などへ対しての、これら構成成分自身が示す刺激性については何ら言及されておらず、何れの技術も実用に耐えるものではない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】上記の様な状況から、本発明の解決課題は、消炎鎮痛剤として一般的なジクロフェナクナトリウムを外用剤として使用するに当たり、ジクロフェナクナトリウムが発揮する消炎鎮痛作用を維持しつつ、その皮膚刺激性を抑制し、更にその経皮吸収性が高く且つ安定な外用剤を提供することにある。

【0009】斯かる目的を解決するために、本発明者らは、ジクロフェナクナトリウム外用剤の構成成分について鋭意研究を行なったところ、局所麻酔剤を含有させることによって皮膚刺激性を抑制できると共に外用剤の安定化を達成でき、且つジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性まで改善することができることを見出して本発明を完成した。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明の消炎鎮痛外用剤は、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有することを特徴とする。

【0011】上記ジクロフェナクナトリウム1質量部に対する上記局所麻酔剤の割合は、0.2～5質量部であ

【0019】本発明の外用剤に配合されるジクロフェナクナトリウムの配合量は、外用剤全体に対して1～50質量%が好ましい。配合量が1質量%未満であると鎮痛効果が不十分となり、50質量%を超えると副作用が強くなるからである。

【0020】本発明の有効成分として使用できる局所麻酔剤の塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；オルニチン酸塩、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩；およびフタル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸等のカルボン酸塩を挙げることができる。これらのうち、塩酸塩を最も好適に使用することができる。

【0021】本発明に係る外用剤の剤型としては、例えば軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性パップ剤などを挙げることができるが、外用剤として用いられている剤形であるならば、特に限定はされない。

【0022】本発明の外用剤には、必要に応じて、賦形剤（例えば、白糖などの糖類；デキストリンなどのデンプン誘導体；カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体；キサンタンガムなどの水溶性高分子等）、着色剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤やマクロゴール等）、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビトール等）、保存剤、溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）、溶解補助剤、懸濁化剤（例えば、カルメロースナトリウム）の配合量で配合できる。

【0023】本発明に係る外用剤の使用量は、含有有効成分の種類、患者の症状や年齢等により異なるが、一般的には、成人に対して1日1回～数回適用することが好ましい。更に好適には、1日1～2回適用するが、症状によっては投与回数を増やしてもよい。

ることが好ましく、また、上記局所麻酔剤としては、リドカインが好適である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明に係る外用剤が享有する最大の特長は、局所麻酔剤を含有せしめることにより、従来のジクロフェナクナトリウム含有外用剤が有する皮膚刺激性を抑制できる点にある。更に、本発明の外用剤は、ジクロフェナクナトリウムの低溶解性に起因とする外用剤の不安定性を改善し、また、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性を向上させることに成功したものである。

【0013】以下に、本発明の実施形態及びその効果について説明する。

【0014】本発明に係るジクロフェナクナトリウム外用剤は、消炎鎮痛剤として使用されるが、慢性疼痛治療用途は除外される場合がある。本発明者らは、本発明と重複する範囲で、別途慢性疼痛治療外用剤を出願しているからである。

【0015】本発明に使用される「局所麻酔剤」は、従来医療用局所麻酔剤として使用されているものであれば、プロカイン、ジブカイン、ベンズカイン、ア Articain、メビカインおよびこれらの塩を挙げることができ、これらより一種または二種以上を選択して使用する。また、使用される「局所麻酔剤」は、アミノ基などの陽イオン基を有するものが好ましい。当該陽イオン基とジクロフェナクナトリウムの構造におけるカルボキシ基がイオン会合することによって、それぞれイオン基部分を疎水性部分により被覆して薬物動態を改善し、溶解性、経皮吸収性および皮膚刺激性といった本発明の効果が発揮されると考えられるからである。

【0017】例えば、これら局所麻酔剤をジクロフェナクナトリウムと共に溶解剤に溶解する場合、ジクロフェナクナトリウム単独の場合には溶解し難かった溶媒、例えばエステル類にも溶解するようになり、溶解剤の選定に対する幅が広がり、より良好な製剤の調製が可能となる。また、ジクロフェナクナトリウムとこれら局所麻酔剤とを加温混合するだけでも油状分を形成し、溶解剤なしでも製剤化が可能となる。即ち、本発明では、局所麻酔剤を皮膚刺激性の低減用途に使用するだけでなく、ジクロフェナクナトリウムの溶解補助剤または溶解剤として用いる。更に、その理由は明らかではないが、これら局所麻酔剤を含有せしめることにより、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性も改善される。これら局所麻酔剤のうち、リドカインおよびその塩が、特に高い効果を示す。

【0018】局所麻酔剤の含有割合が、ジクロフェナクナトリウム1質量部に対して0.2～5質量部（好ましくは0.5～3質量部）である場合に、特に上記効果が

【0024】

【実施例】次に、実施例および試験例を示し、本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。なお、本実施例および比較例における配量値は、全て質量%である。

【0025】（実施例1）軟膏剤の調製以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0026】

【表1】

シクロエタナトリウム	5.0
リドカイン	4.0
防腐剤	適量
トラスチマス	適量

10

【0027】上記表中、まずシクロエタナトリウムとリドカインを加温混合し油状物とした後に、防腐剤およびトラスチマスを混合した。

【0028】（実施例2）硬膏剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により硬膏剤を調製した。

【表2】

シクロエタナトリウム	20.0
塩酸リドカイン	15.0
リドカイン	5.0
ミスチン酸イソプロピル	10.0
アチルヒドロキシトリエチン	1.0
ポリブチン	5.0
脂環族飽和炭化水素樹脂	19.0
アチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	25.0

30

【0033】シクロエタナトリウムと塩酸リドカインをセバシン酸ジエチルとポリソルベート80に溶解し、別途その他の基剤を練合し均一にしたものに徐々に加えながらさらに混合し、直接ポリエタナトリウム布に展延し所望の大きさに切断して水性バツ剤を作成した。

【0034】（比較例1）軟膏剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0035】

【表4】

シクロエタナトリウム	5.0
ポリエチレングリコール	6.0
トラスチマス	適量

【0036】シクロエタナトリウムをポリエチレングリコールに溶解した後、トラスチマスと混合して軟膏剤を作成した。

【0037】（比較例2）軟膏剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0038】

【表5】

シクロエタナトリウム	1.0
エタノール	30.0
プロピレングリコール	10.0
カルボキシニルポリマー水溶液（4%）	25.0
トリエタノールアミン	1.5
精製水	適量

【0039】プロピレングリコール、カルボキシニルポリマー水溶液、精製水20を混合し、更にトリエタノールアミンを加えた。エタノールに溶解したシクロエタナトリウムを加え混合し、精製水を更に加え攪拌して軟膏剤を作成した。

【0040】（比較例3）軟膏剤の調整

以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0041】

【表6】

40

【0030】混合機としてはニーダーを使用し、120〜160℃でアチルヒドロキシトリエチン、スチレン-スチレン-スチレンブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ポリブチン、流動パラフィンを加熱混合し、次いでシクロエタナトリウム、塩酸リドカインおよびリドカインをサリチル酸グリコールとミスチン酸イソプロピルに溶解したものに加え混合し、直接ポリエタナトリウム布に展延し所望の大きさに切断して硬膏剤を作成した。

た。

【0031】（実施例3）水性バツ剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により水性バツ剤を調製

した。

【0032】

【表3】

ジクロフェナクナトリウム	3.0
イソステアリン酸	6.0
アジピン酸ジイソプロピル	10.0
ヒマシ油	27.0
オクチルデシルオクチル トリグリセライド	25.0
エチルパラベン	0.1
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	7.0
POEステアリン酸	1.5
精製水	残量

【0042】ジクロフェナクナトリウムを、イソステアリン酸およびアジピン酸ジイソプロピルに70℃で加熱溶解し、50℃に冷却しながらヒマシ油、オクチルデシルオクチルトリグリセライド、エチルパラベンを加え攪拌して油相を調整した。一方、50℃でグリセリン、ジプロピレングリコール、POEステアリン酸、精製水を混和し、水相を調整した。油相に水相を徐々に加えながらホモミキサーにより乳化して軟膏剤を作成した。

【0043】(試験例1)実施例1, 2, 3の製剤について-5℃, 0℃, 50℃で3か月間保存し、ジクロフェナクナトリウムの結晶析出などの外観性状を調べた。*

*性状が初期と変わらないものについては○とし、その結果を次の表に示した。

【0044】

【表7】

	-5℃	0℃	50℃
実施例1	○	○	○
実施例2	○	○	○
実施例3	○	○	○

- 10 【0045】以上の結果より、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例1, 2, 3は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性が改善され、安定な製剤となっていることが確認された。

【0046】(試験例2)実施例1, 2, 3および比較例1, 2, 3を、被験者5人の上腕内側に塗布若しくは貼付してガーゼにより被覆し、24時間後にふき取りまたは剥離した。その後、1時間、24時間、48時間後に塗布部若しくは貼付部の皮膚刺激を観察した。皮膚刺激なしを-、弱い皮膚刺激ありを±、強い皮膚刺激ありを+として判定し、その結果を次の表に示した。

【0047】

【表8】

	判定	1時間後	24時間後	48時間後
実施例1	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例2	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例3	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
比較例1	-	1	4	5
	±	4	1	0
	+	0	0	0
比較例2	-	0	4	5
	±	0	1	0
	+	5	0	0
比較例3	-	0	0	1
	±	1	2	3
	+	4	3	1

【0048】表中の数字は、それぞれのカテゴリに含まれる被験者数を示す。

【0049】以上の結果により、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例1, 2, 3は、皮膚刺激がなく、従来の技術により作成した局所麻酔剤未配合のジクロフェナクナトリウム含有外用剤である比較例1, 2, 3に比べて優れた消炎鎮痛外用剤であることが明らかとされた。

【0050】

【発明の効果】本発明の消炎鎮痛外用剤は、含有成分であるジクロフェナクナトリウムの特性をそのまま発揮することができ、且つ従来ジクロフェナクナトリウム外用剤が有していた皮膚刺激性を抑制することができる。加えて、ジクロフェナクナトリウムの皮膚吸収性も改善することができ、安定性も有する。

【0051】従って、本発明の消炎鎮痛外用剤は、消炎鎮痛剤として極めて優れており有用性を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	
(72)発明者 平田 彰彦 徳島県鳴門市撫養町立岩字元地87番地302		F ターム (参考)	4C076 AA06 AA72 BB31 CC05 DD38 DD43 DD45 DD47 DD50 EE03 EE04 EE09 EE23 EE32 EE48 FF56 FF63 4C084 AA16 MA02 MA28 MA32 MA63 NA08 ZB112 4C206 AA01 FA31 GA31 MA02 MA05 MA48 MA52 MA83 NA08 ZB11
(72)発明者 藤井 尊 徳島県鳴門市鳴門町高島字南446番地			

